Le complexe majeur d'histocompatibilité

I- Introduction :

Le Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) humain ou complexe HLA (Human Leucocyte Antigen) du fait de la première description des antigènes HLA sur les leucocytes en 1958 par J. Dausset, est un complexe multigénique, d'environ 4000 kilobases, situé sur le bras court du chromosome 6.

Identifié, à l'origine, en tant que système d'antigènes essentiels dans la compatibilité entre donneur et receveur lors de greffes d'organes, actuellement, il est reconnu comme étant l'élément central dans la présentation de peptides antigéniques aux lymphocytes T pour l'initiation d'une réponse immunitaire adaptative.

II-Organisation des gènes HLA :

De l'extrémité télomérique vers l'extrémité centromérique on trouve deux classes principales de gènes codant deux classes de molécules.

Les gènes HLA de classe I ou gènes HLA A, HLA B ,HLA C qui codent pour la chaîne α des molécules HLA de classe I largement exprimées à la surface des cellules nucléées qui ont pour fonction la présentation de peptides antigéniques essentiellement d'origine endogène.

Les gènes HLA de classe II ou gènes HLA DR, HLA DQ, HLA DP qui codent pour les chaînes α (gènes A) et β (gènes B) des molécules HLA de classe II, d'expression restreinte aux cellules présentatrices (CPA) d'antigènes d'origine exogène.

Dans cette région on trouve d'autres gènes qui codent pour des molécules qui interviennent en favorisant la production (LMP2 et LMP7) le transport du cytosol au réticulum endoplasmique (TAP1 et TAP2) ou le processus de charge (tapasine, DO, DM) des peptides pour les présenter aux molécules de classe I ou II.

On trouve, entre B et DR, les gènes de classe III dont les principaux codent pour les composants du complément C2, Bf, C4 (C4A et C4B) et pour les Tumor Necrosis Factor (TNFα et TNFβ). Ces gènes n'ont aucun rôle dans l'histocompatibilité et la présentation de l'antigène.

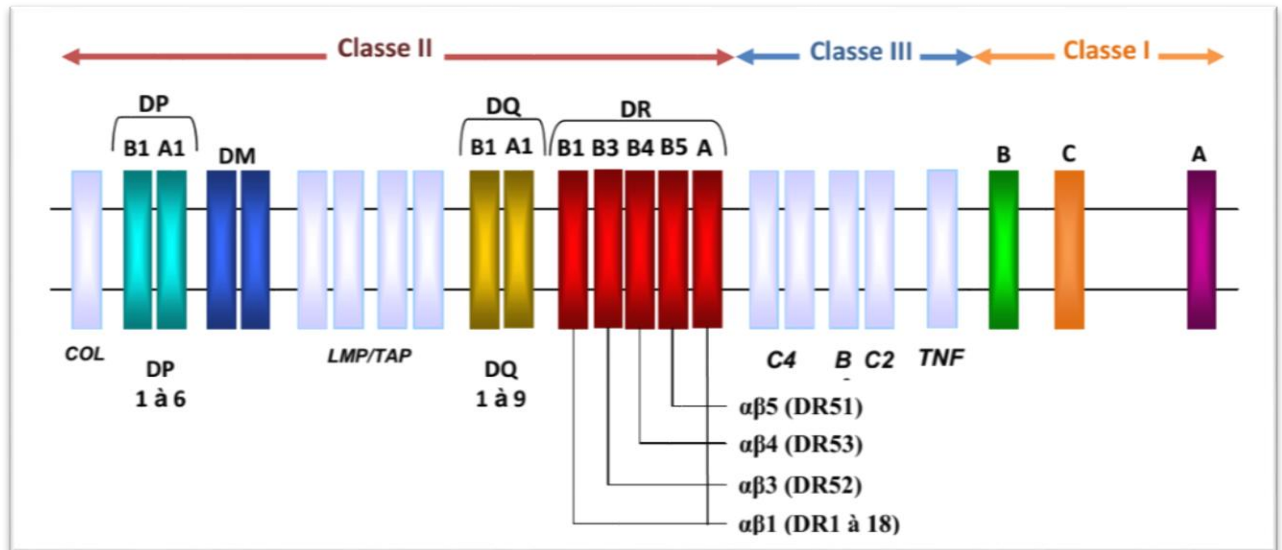


Figure 01 : Organisation génétique du CMH

III- Caractéristiques des gènes HLA :

A- Polymorphisme :

Il correspond au fait que chaque gène est *poly allélique* (il existe plusieurs allèles différents pour un même gène sur le chromosome). Au total jusqu'à 3000 allèles pour HLA A, B, C, DR, DQ, DP sont recensés en 2007. Le polymorphisme HLA est, particulièrement élevé au niveau des locus HLA-B (921 allèles) et HLA-DRB (577 allèles).

Il existe pour le locus DR trois autres gènes DRB3, DRB4 ou DRB5 qui codent pour une autre chaîne β3, β4 ou β5, respectivement, qui s'associe à la chaîne α pour former une deuxième molécule DR. *Ainsi selon l'haplotype une ou deux molécules DR sont exprimées.*

La molécule αβ1 codée par les gènes DRA et DRB1 est présente chez tous les individus.

Par exemple pour certains haplotypes DR1, DR8, DR10, ces trois gènes sont absents donc pas de deuxième molécule DR exprimée.

B- *Expression codominante :*

Chaque allèle sur chaque haplotype est exprimé et son produit protéique détecté.

Chaque individu exprime 3 ou 4 molécules de classe II par haplotype : 1 ou 2 molécules DR ; 1 molécule DQ et 1 molécule DP.

Le Phénotype HLA correspond à 6 molécules de classe I ; 2 à 4 molécules DR ; 2 molécules DP et 2 molécules DQ.

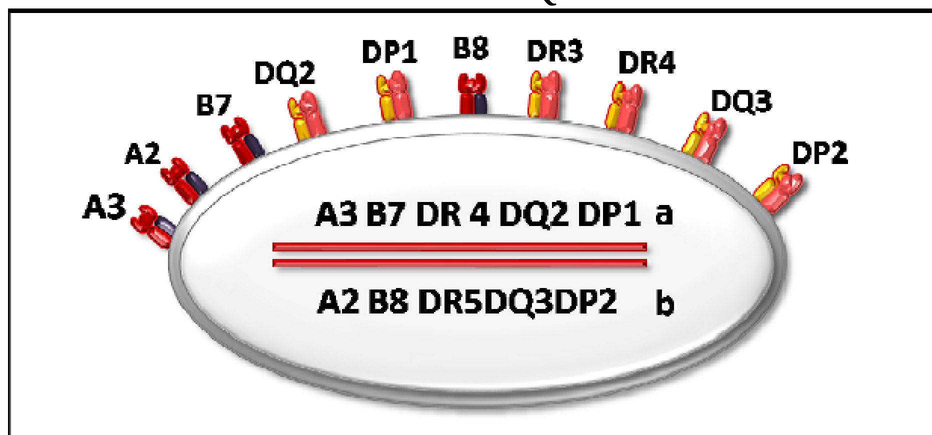


Figure 02 : Expression codominante

C- *Liaison étroite :*

Un haplotype parental est transmis en bloc à la descendance. Si les haplotypes HLA paternel et maternel sont respectivement a/b et c/d on observera parmi les enfants quatre génotypes distincts a/c, a/d, b/c et b/d.

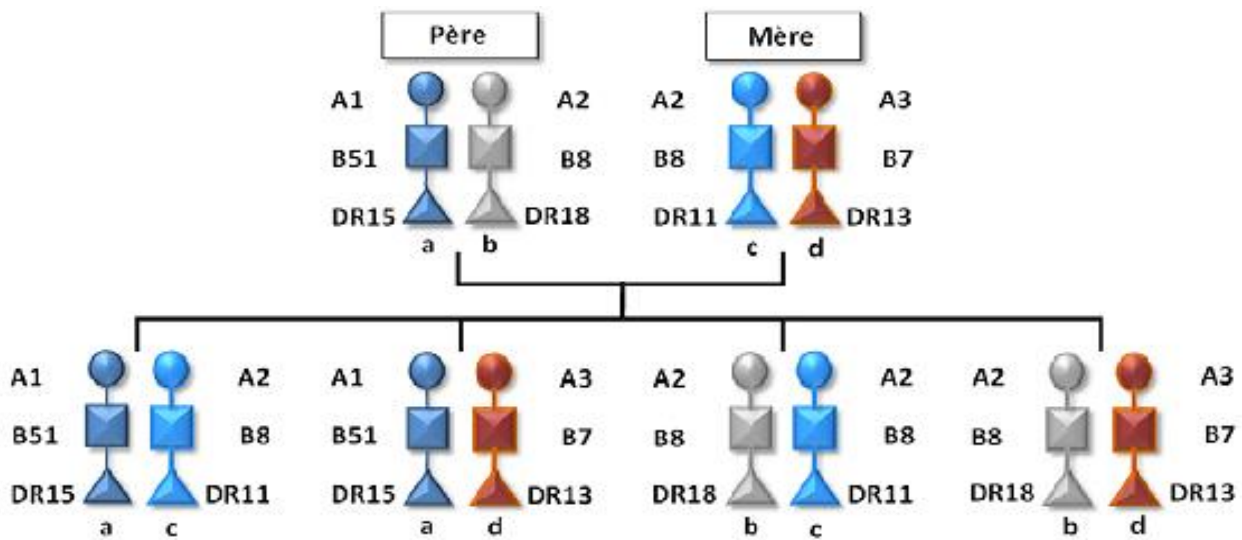


Figure 03 : Liaison étroite

D-*Déséquilibre de liaison :*

Certains allèles HLA d'un locus sont associés préférentiellement avec des allèles d'un autre locus.

IV- MOLECULES HLA DE CLASSE I ET II :

1- Structure :

Les molécules HLA de classe I et II sont des glycoprotéines membranaires apparentées par leur structure et leur fonction.

a- Molécules HLA de Classe I :

Comportent une chaîne lourde α (44 kDa), codée par les gènes A, B, C, reliée d'une façon non covalente à une chaîne légère invariante non glycosylée : la β2microglobuline (1domaine extracellulaire), codée par un gène situe sur le chromosome 15.

La chaîne α est une glycoprotéine transmembranaire polymorphe, organisée en 3 domaines extracellulaires α1, α2 et α3, une partie transmembranaire et une courte queue intra-cytoplasmique.

b- Molécules HLA de Classe II:

Sont des glycoprotéines transmembranaires composées d'une chaîne lourde α codées par des gènes A (DRA1 ; DQA1 ; DPA1) et d'une chaîne légère β, codée des gènes B : (DRB1; DQB1; DPB1), associées d'une façon non covalente à la membrane cellulaire.

Chaque chaîne est organisée en domaines : 2 domaines externes α1, α2 et β1, β2 respectivement, un domaine hydrophobe transmembranaire et un domaine intracytoplasmique C terminal.

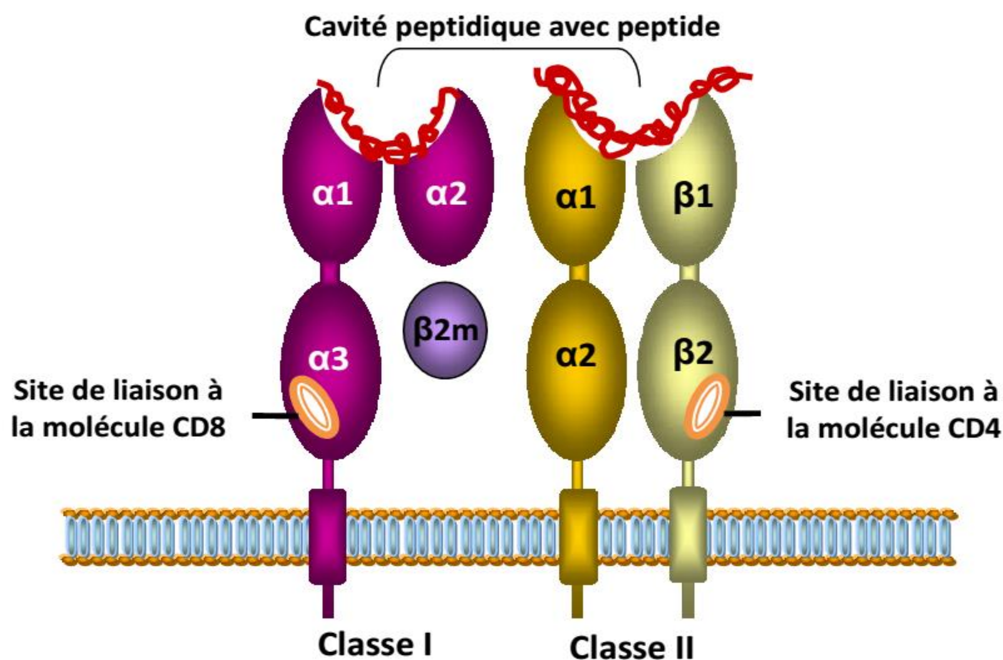


Figure 04 : structure des molécules HLA classe I et II.

- *Les molécules HLA de classe I et de classe II possèdent une cavité de liaison peptidique :*

La structure tridimensionnelle fait apparaître au niveau des domaines les plus externes de la molécule : α1α2 pour les molécules de classe I et α1β1 pour les molécules de classe II, une cavité de liaison du peptide antigénique.

Cette cavité est en permanence occupée par un peptide du soi. Si le peptide est non soi, il génère une réponse immune

La liaison des peptides est très différente pour les deux types de molécules

Les domaines α1 α2 des molécules HLA de classe I délimitent une poche close, qui fixe un peptide d'environ 9 aa.

Les domaines α1β1 des molécules HLA de classe II délimitent une poche ouverte aux extrémités, qui fixe des peptides plus superficiels et plus longs de 13 à 25 AA, qui dépassent les deux extrémités de la cavité de liaison.

2- Distribution tissulaire :

Les molécules HLA de classe I sont exprimées à la surface de *la plupart de cellules nucléées de l'organisme.*

Elles sont exprimées au niveau de toutes les cellules sanguines (à l'exception des globules rouges), particulièrement au niveau des lymphocytes B et T, des cellules dendritiques, des monocytes et des plaquettes.

Les molécules HLA de classe II ont une expression restreinte à certaines cellules de l'organisme. Elles sont *exprimées à la surface des CPA* : les cellules dendritiques, les lymphocytes B et les monocytes.

Sous l'influence de cytokines comme l'interféron γ, l'IL-4, l'IL-13, le GM-CSF ou le TNFα et β, de nombreuses cellules parenchymateuses et les lymphocytes T peuvent synthétiser et exprimer des molécules HLA de classe II.

3- Transport intracellulaire et association aux peptides :

a- Les molécules HLA de classe I :

Présentent des peptides dérivés par protéolyse de protéines d'origine endogène, du soi (constituants normaux de la cellule) ou une protéine virale.

Ces protéines sont dégradées dans le cytoplasme par des complexes d'enzymes protéolytiques appelés protéasomes (LMP2, LMP7), en peptides d'environ 9 AA.

Ces AA sélectionnés sont transportés vers le Réticulum endoplasmique par un système transporteur de peptide (TAP1 et TAP2). Les peptides sont activement introduits dans les cavités du peptide formées par les domaines α1 et α2 de la chaine lourde. L'ensemble stabilisé par la β2 microglobuline. Il y aura par la suite glycosylation de la chaine α1 dans l'appareil de Golgi et enfin expression de la molécule à la membrane.

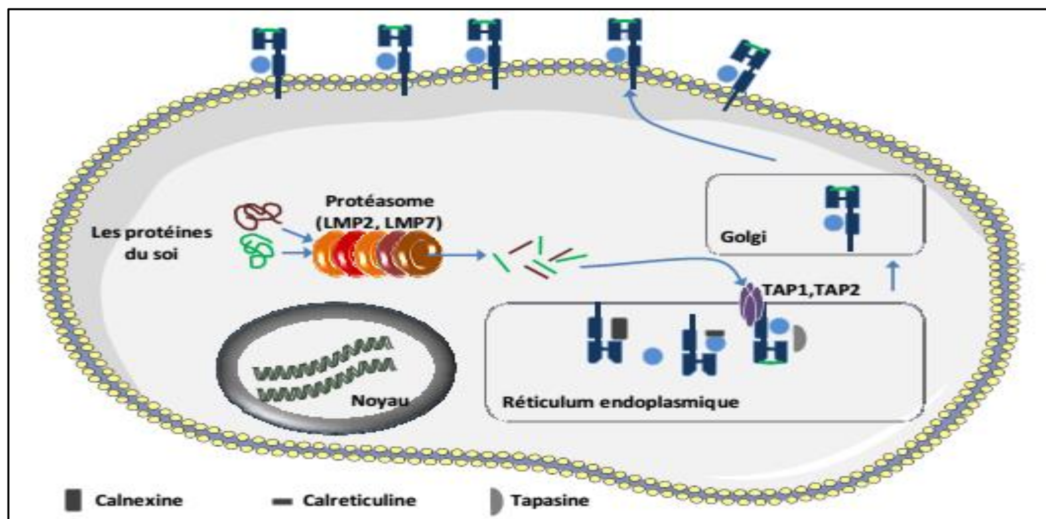


Figure 05 : Assemblage et chargement du peptide sur la molécule HLA I

b- *Les molécules de classe II :*

Présentent des peptides dérivés principalement d'antigènes exogènes.

Les molécules HLA de classe II sont associées à l'intérieur de la cellule à une chaîne invariante li (codée par un gène situé sur le chromosome 5), qui empêche la fixation de peptide dans la cavité α1 β1. Aprés glycosylation dans l'appareil de Golgi, elles sont transportées dans le compartiment des endosomes ou compartiment des molécules de classe II, où la chaîne li se dissocie à pH acide, laissant un peptide CLIP qui est remplacé par l'action des molécules HLA DM et HLA DO par un autre

peptide. Une fois le peptide fixé, les molécules HLA de classe II stabilisées sont exportées à la surface des CPA.

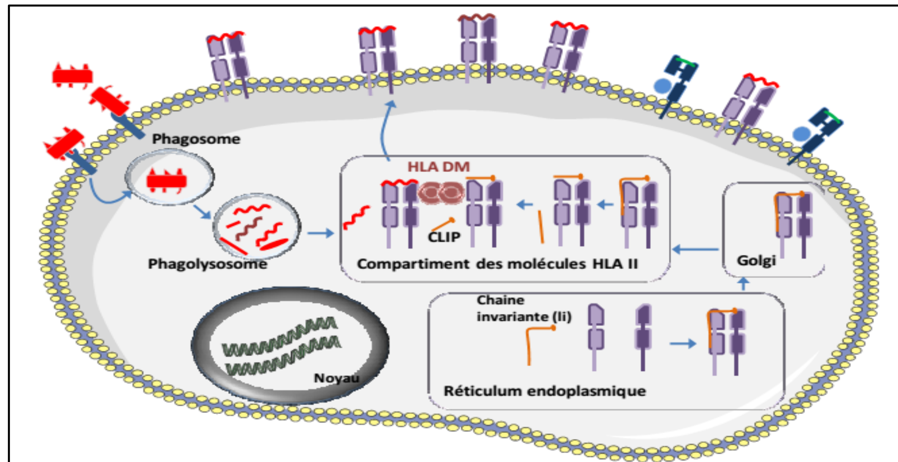


Figure 06 : Assemblage et chargement du peptide sur la molécule HLA II

4- Interactions entre HLA et TCR :

Le complexe peptide/CMH est reconnu par le récepteur à l'antigène des lymphocytes T pour former le trio moléculaire TCR-PEPTIDE-CMH Cette reconnaissance est dite restreinte par le CMH (figure V).

Les complexes molécules HLA de classe I/peptide d'origine endogène sont reconnus par les lymphocytes cytotoxiques TCD8+.Cette interaction induit la lyse de la cellule cible (cellule infectée par un virus et cellules tumorales).

Les complexes molécules HLA de classe II/peptide d'origine exogène sont reconnus par les lymphocytes auxiliaires TCD4+, avec pour conséquence l'élimination des toxines et bactéries extra cellulaires.

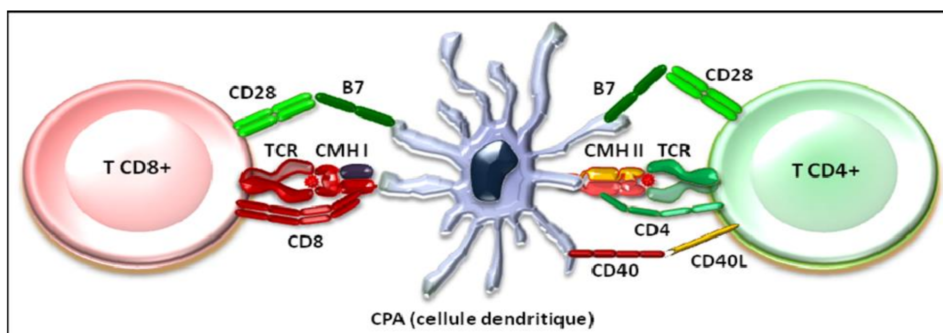


Figure 07 : Interaction CMH/TCR